

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с применением неманипулированного трансплантата у детей и подростков, страдающих острыми лейкозами высокой группы риска: опыт 10 лет наблюдения

О.В. Паина, П.В. Кожокарь, А.С. Боровкова, А.С. Фролова, К.А. Екушов, Т.А. Быкова, Ж.З. Рахманова, М.А. Галас, А.Г. Хабирова, Е.В. Семенова, С.Н. Бондаренко, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) – эффективный метод лечения пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) высокой группы риска, не имеющих полностью совместимого по генам HLA-системы родственного донора и неродственного донора в Международном регистре. За 10 лет в нашем центре выполнено более 150 гапло-ТГСК, большая часть – как терапия «спасения» больных с первично-резистентным течением и/или резистентным течением ОЛ. Цель исследования – оценка эффективности гапло-ТГСК у больных с ОЛ высокой группы риска, выполненной в 1-й и 2-й ремиссиях. С декабря 2006 по декабрь 2016 года гапло-ТГСК получили 106 больных с ОЛ высокой группы риска, медиана возраста – 7 лет (от 0 до 18 лет): с ОЛЛ – 63 (59,4%); с ОМЛ – 43 (40,6%) человека. В ремиссии заболевания гапло-ТГСК выполнена у 43 (40,6%) больных: в 1-й ремиссии – у 21 (49%), во 2-й – у 13 (30%), в 3-й – у 9 (21%); в резистентном течении болезни или рецидиве ОЛ – у 63 (59,4%) пациентов. МАК «GIAC» – 39 (36,8%); МАК на основе бусульфана – 12 мг/кг и флюдарабина – 150 мг/м² – 2 (2%); МАК со сниженной токсичностью на основе треосульфана – 42 г/м² – у 6 (5,7%); РИК на основе мелфалана – 140 мг/м² – у 40 (37,7%); РИК с использованием бусульфана – 8 мг/кг – у 18 (17%). Все больные получили профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ). Серопрофилактика АТГАМ – 60 мг/кг – 39 (36,8%); ПТЦф 50 мг/кг Д+3, Д+4 – 67 (63,2%). Базовая ИСТ: такролимус – в 47 (44,3%); циклоспорин А – в 59 (55,7%) случаях. Источник трансплантата ГСК – праймированый КМ и ПСКК: в комбинации – 27 (25,5%) и гапло-КМ – 79 (74,5%). Клеточность трансплантата КМ по CD34+ × 10⁶/кг – от 1 до 9×10⁶/кг (медиана – 5,9 × 10⁶/кг); клеточность КМ + ПСКК – от 2,5 до 30,9 × 10⁶/кг (медиана – 5,9 × 10⁶/кг). Приживление трансплантата после гапло-ТГСК зафиксировано у 80 (75,7%) реципиентов; медиана приживления – Д+24 (от Д+14 до Д+34); первичное неприживление трансплантата – у 26 (24,5%) пациентов по причине химиорезистентности и резистентного течения рецидива ОЛ. Медианы восстановления: гранулоциты (> 0,5×10⁹/л) – Д+21 (от Д+10 до Д+47); лейкоциты (> 1,0 × 10⁹/л) – Д+20 (от Д+10 до Д+47); тромбоциты (> 20×10⁹/л) – Д+20 (от Д+10 до Д+72); лимфоциты (> 30×10⁹/л) – Д+17 (от Д+12 до Д+73). Полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 67 (83,8%) пациентов; к 60-му дню – у 13 (16,2%); 10-летняя ОВ после гапло-ТГСК – 33,3%. Выживаемость в 1-й и 2-й ремиссиях – 64,7%; в группе трансплантированных вне ремиссии – 18,1% ($p = 0,01$). Тип ОЛ не повлиял на ОВ: при ОЛЛ – 36,5%; при ОМЛ – 27,9%. Частота развития рецидивов после гапло-ТГСК, выполненной в 1-й и 2-й ремиссиях, – 23,5%; медиана наступления – Д+88 (от Д+30 до Д+301). Частота развития оРТПХ: II⁰ – у 21 (26,3%); III⁰–IV⁰ – у 15 (18,6%) человек. Гапло-ТГСК в 1-й и 2-й ремиссиях ОЛ позволяет достичь 10-летней ОВ у 64,7% детей, при этом тип ОЛ не влияет на исход гапло-ТГСК. Приемлемая частота развития оРТПХ III⁰–IV⁰ – 18,6% – позволяет рассматривать гапло-ТГСК как терапию в 1-й и 2-й ремиссиях ОЛ высокой группы риска. Основное осложнение гапло-ТГСК (23,5%) – рецидив в ранний посттрансплантационный период (до Д+100).

Ключевые слова: аллогенная трансплантация от гаплоидентичного донора у детей, неманипулированные ГСК от гаплоидентичного донора посттрансплантационный циклофосфад.

Контактная информация:

Олеся Владимировна Паина,
врач-гематолог, канд. мед. наук, зав.
отделением трансплантации костно-
го мозга для детей № 1 НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8.
Тел.: +7(921)747-0432
E-mail: paina@mail.ru

Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donors in children and adolescents with high-risk acute leukemia using unmanipulated graft. Ten years experience of R.G.Memorial institute of children oncology, hematology and transplantation. CIC 725

Correspondence:

Olesia V. Paina, PhD, hematologist,
Head of bone marrow transplantation
department for children № 1 Raisa
Gorbacheva memorial institute for
children oncology, hematology and
transplantation.
Address: Russia, Saint Petersburg,
st. Leo Tolstoy, 6–8.
E-mail: paina@mail.ru

O.V. Paina, P.V. Kozhokar, A.S. Borovkova, A.S. Frolova, K.A. Ekushov, T.A. Bykova, Z.Z. Rakhmanova,
M.A. Galas, A.G. Khabirova, E.V. Semenova, S.N. Bondarenko, E.V. Babenko, T.L. Gindina, A.L. Alianskii,
I.M. Barkhatov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology,
Hematology and Transplantation, Saint Petersburg

Haploidentical transplantation (Haplo-HSCT) is an effective method for treating patients with high-risk acute leukemias (AL) who do not have HLA-matched related (MRD) and matched unrelated donors (MUD). During 10 years in our centre more than 150 Haplo-HSCT were done. More than 50% of patients with resistant disease or resistant relapse – «salvage group» patients. 106 patients with high-risk AL, median age – 7 y.o. (range 0–18), acute lymphoblastic leukemia (ALL) – 63 (59.4%), acute myeloid leukemia (AML) – 43 (40.6%), received Haplo-HSCT from December 2006 till December 2016. Forty three patients (40.6%) received Haplo-HSCT in complete remission (CR): CR1 21 (49%) patients, CR2 – 13 patients (30%), CR3 – 9 (21%). Resistance disease or resistance relapse AL – 63 (59.4%) patients. Conditioning regimens were as follows: MAC «GIAC» – 39 (36.8%) patients, MAC based on Busulfan 12 mg/b.w. and Fludarabine 150 mg/mg (2) – 2 (2%), MAC reduced toxicity based on Treosulfan 42 g/m (2) – 6 (5.7%), RIC based on Melphalan 140 mg/m(2) – 40 (37.7%), RIC with Busulfan 8mg/b.w. – 18 (17%). All patients received prophylaxis of acute graft versus host disease (aGVHD). Seroprophylaxis with ATG – ATGAM 60 mg/b.w. – 39 (36.8%), posttransplant cyclophosphamide 50 mg/b.w. on D+3, D+4 – 67 (63.2%). Conventional immunosuppressive therapy: tacrolimus – 47 (44.3%) patients, CsA – 59 (55.7%). Source of transplant – combined unmanipulated stimulated Haplo-bone marrow plus manipulated (positive selected CD34+) stimulated CD34+ cells × 27 (25.5%) patients and unmanipulated stimulated Haplo-bone marrow – 79 (74.5%). Stem cells dose of unmanipulated stimulated Haplo-bone marrow transplant CD34+ × 10(6)/b.w. median – 5.9×10(6)/b.w., stem cells dose of combined transplant median 5.9×10 (6)/b.w. (range from 2.5 till 30.9×10(6)/b.w. Statistical analysis: SPSS Statistics v.17. Overall survival (OS) was defined as time from study enrollment to death, with living patients censored on the date of the last follow-up. The Kaplan-Meier method was used to estimate OS rates, and the exact log-rank test was used to compare survival curves. Survival estimate are reported with standard errors determined by the method of Peto and Pike.

Key words: *allogeneic haploidentical stem cell transplantation in children, unmanipulated haploidentical stem cell transplantation, posttransplant Cy.*

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из эффективных методов лечения части больных, страдающих злокачественными заболеваниями системы крови с высоким риском неблагоприятного исхода [1]. Отсутствие HLA-идентичного сиблинга или подходящего неродственного донора исторически было ограничивающим фактором применения алло-ТГСК. Это особенно важно для пациентов из этнических меньшинств [2–4]. Значительный рост алло-ТГСК в мире объясняется уменьшением ограничений к ее проведению по стадии заболевания, возрасту и коморбидному статусу пациентов, что связано с внедрением флюдарабин-содержащих режимов кондиционирования (РК), которые позволяют снизить интенсивность цитостатической нагрузки при подготовке и сопряженную с ней трансплантационную летальность при сохранении эффективности и развитии иммуноадаптивного эффекта [5–7]. Несмотря на то что почти все пациенты имеют HLA-гаплоидентичного донора в семье, ранние попытки трансплантации с использованием нативного трансплантата без Т-клеточной очистки с применением стандартной иммуносупрессии были связаны с неприемлемо высоким уровнем развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а использование Т-клеточной деплекции *ex vivo* для контроля РТПХ было ассоциировано с высоким риском неприживления и

посттрансплантационными инфекционными осложнениями, приводящими к летальному исходу [8–11]. В Российской Федерации приблизительно 80% пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК, не имеют совместимого по генам HLA-системы сиблинга, эффективность поиска неродственного донора составляет не более 60–70% и требует временных и финансовых затрат, а это основное препятствие к своевременному проведению алло-ТГСК [3].

Применение альтернативных источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для алло-ТГСК, таких как пуповинная и периферическая кровь, чрезвычайно актуально. Для контроля рисков РТПХ и неприживления/отторжения трансплантата исследователи из Перуджи использовали «мегадозы» CD34+ клеток после позитивной селекции (медиана $> 10 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела реципиента) с очень небольшой контаминацией Т-клеток (медиана – $1 \times 10^4/\text{кг}$ массы тела реципиента) в сочетании с интенсивным РК [11]. В этом исследовании приживление достигнуто у 94 из 101 пациента при наличии хорошего контроля РТПХ, однако была отмечена очень высокая смертность (36.5%), не связанная с рецидивом, в значительной степени обусловленная инфекциями на фоне медленного иммунологического восстановления. Бессобытийная выживаемость была адекватной у пациентов, трансплантированных в ремиссии заболевания, и крайне неудовлетворительной у пациентов

в резистентном течении болезни или рецидиве. Сложность трансплантационного подхода и дороговизна метода ограничили его принятие другими трансплантационными центрами.

Группа китайских исследователей в университете Пекина использовала подход без Т-клеточной деплекции *ex vivo*, основанный на интенсивной предтрансплантационной подготовке с использованием миелоаблативного режима кондиционирования (МАК «GIAC») и применении антитимоцитарного глобулина в качестве Т-клеточной деплекции *in vivo*. В качестве источника ГСК использовали комбинированный неманипулированный трансплантат, состоящий из стимулированных периферических ГСК и ГСК костного мозга. Сообщается, что у 250 пациентов с острым лейкозом (ОЛ) удалось достичь полного донорского химеризма: частота острой РТПХ (оБРТПХ) и хронической РТПХ (хРТПХ) составила 46 и 54% соответственно. Несмотря на то что безрецидивная выживаемость у пациентов со стандартным риском была удовлетворительной, отмечались частые оппортунистические инфекции, а трансплантационная смертность в группах стандартного и высокого рисков составляла соответственно 19,5 и 29,5% – для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) и 21 и 51% – для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [13]. Метод алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, разработанный в Балтиморе, с использованием неманипулированного гаплотрансплантата с посттрансплантационным введением циклофосфана (ПТЦФ) для контроля реактивности Т-клеток после трансплантации, по-видимому, преодолел многие из препятствий, исторически связанных с гапло-ТГСК [14, 22]. Методология проведения гапло-ТГСК в последние годы претерпела существенные изменения: внедрены новые протоколы режима кондиционирования (со сниженной токсичностью и интенсивностью доз), разработаны варианты Т-клеточной деплекции *ex vivo* (селекция CD34+ клеток, деплекция CD3+/CD19+ клеток, α/β -деплекция) и *in vivo* (использование антитимоцитарных иммуноглобулинов – АТГ, циклофосфана в больших дозах на +3 и +4 дни после гапло-ТГСК). Установлена возможность модификации иммунного ответа – уменьшение реактивности Т-клеток при изменении баланса между Th1 и Th2 при стимуляции кроветворения донора перед миелоэксфузией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Фармакологическую профилактику оБРТПХ дополнили новыми препаратами (ингибитор m-TOR сигнального пути – рапамицин) [14–16]. Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора показала свою эффективность в 1-й и 2-й ремиссиях при ОМЛ: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 82,5 и 59,4%; при ОЛЛ – 68,9 и 56,6% соответственно [15]. Результаты лечения рецидивов и резистентных

форм ОЛ методом алло-ТГСК, в том числе с использованием гаплоидентичного донора, были неудовлетворительными: 5-летняя ОВ при ОМЛ – 42,9%, при ОЛЛ – 22,2% [15–18].

В нашей клинике проведен анализ эффективности алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с максимальным сроком наблюдения 10 лет у детей и подростков, страдающих ОЛЛ и ОМЛ высокой группы риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 106 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет (медиана возраста – 7 лет): с ОЛЛ – 63 (59,4%), с ОМЛ – 43 (40,6%) человека, получивших алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в период с декабря 2006 по декабрь 2016 года. Максимальный срок наблюдения за больными – 10 лет.

В ремиссии заболевания гапло-ТГСК выполнена у 43 (40,6%) больных: в 1-й ремиссии – у 21 (49%), во 2-й – у 13 (30%), в 3-й – у 9 (21%). В резистентном течении болезни или рецидиве ОЛ находятся 63 (59,4%) пациента.

В качестве РК использовали миелоаблативные режимы МАК «GIAC» у 39 (36,8%) человек: бусульфан – 16 мг/кг, циклофосфан (ЦФ) – 2000 мг/м², цитозар – 8000 мг/м², ломустин – 120 мг/кг. МАК на основе бусульфана – 12 мг/кг и флюдарарабина 150 мг/м² – у 2 (2%); МАК со сниженной токсичностью на основе Треосульфана в дозе 42 г/м² – у 6 (5,7%) человек.

Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) на основе мелфалана в дозе 140 мг/м² использовали у 40 (37,7%) реципиентов; РИК с бусульфаном – 8 мг/кг – у 18 (17%).

Все больные получили профилактику оБРТПХ: серопрофилактику АТГАМ в дозе 60 мг/кг – 39 (36,8%); посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦФ) в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4 – 67 (63,2%) реципиентов. Базовая иммуносупрессивная терапия (ИСТ): таクロлимус в дозе 0,03 мг/кг/сут получили 47 (44,3%) больных; циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сут – 59 (55,7%). В дополнение к таクロлимусу с Д+3 назначали ингибитор m-TOR – сиролимус в дозе 1 мг/м². Характеристика больных, получивших гапло-ТГСК, представлена в таблице 1.

Гаплоидентичный трансплантат ГСК заготавливали двумя способами: комбинацию стимулированного Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/сут в течение 4 дней костного мозга (КМ) и периферических стволовых клеток крови (ПСКК), подвергшихся позитивной селекции CD34+ клеток при помощи аппарата *CliniMACS, Miltenyi Biotec* (комбинированный трансплантат), использовали у 27 (25,5%) больных; стимулированный Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/день, в течение 3 дней неманипулированный КМ получили 79 (74,5%) пациентов.

Таблица 1
Характеристики пациентов

Характеристика		Количество пациентов, n = 106
Медиана возраста, лет		7 (0–18)
Соотношение по полу, м : ж		65 : 41
Диагнозы	ОПЛ	63 (59,4%)
	ОМЛ	43 (40,6%)
Максимальный срок наблюдения		10 лет
Статус на момент трансплантации	ремиссия	43 (40,6%)
	первая ремиссия	21 (49%)
	вторая ремиссия	13 (30%)
	третья ремиссия	9 (21%)
	резистентное течение болезни или рецидив резистентный	63 (59,4%)
Совместимость по HLA-генам, 5/10		106 (100%)
Режим кондиционирования	МАК «GIAC»	39 (36,8%)
	МАК (Бу 12 мг/кг)	2 (2%)
	МАК (Трео 42 г/м ²)	6 (5,7%)
	РИК (Мел 140 мг/м ²)	40 (37,7%)
	РИК (Бу 8 мг/кг)	18 (17%)
Профилактика оРТПХ	серопрофилактика АТГАМ	39 (36,8%)
	посттрансплантационный ЦФ Д+3, Д+4	67 (63,2%)
Профилактика оРТПХ (базовая)	ЦСА	59 (55,7%)
	Такро + Сирол	47 (44,3%)

Медиана клеточности по CD34+ × 10⁶/кг составила 5,9 × 10⁶/кг для неманипулированного КМ (от 1 до 9 × 10⁶/кг) и 5,9 × 10⁶/кг – для комбинированного трансплантата (от 2,5 до 30,9 × 10⁶/кг).

Статистический анализ выполнен с использованием программ SPSS Statistics v. 17 и Statistica 8.0. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.01.2018. Сравнение общей выживаемости (ОВ) проводили при помощи log-rang-теста, сравнительный анализ разности долей – с использованием точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление кроветворения. В общей группе больных после гапло-ТГСК приживление трансплантата зафиксировано у 80 (75,7%) реципиентов. Медиана приживления – +24-й день (от +14 до +34 дня). Первичное неприживление трансплантата зафиксировано у 26 (24,5%) пациентов по причине химиорезистентности и резистентного течения

Рисунок 1

Десятилетняя общая выживаемость детей и подростков после гапло-ТГСК вне зависимости от статуса на момент трансплантации

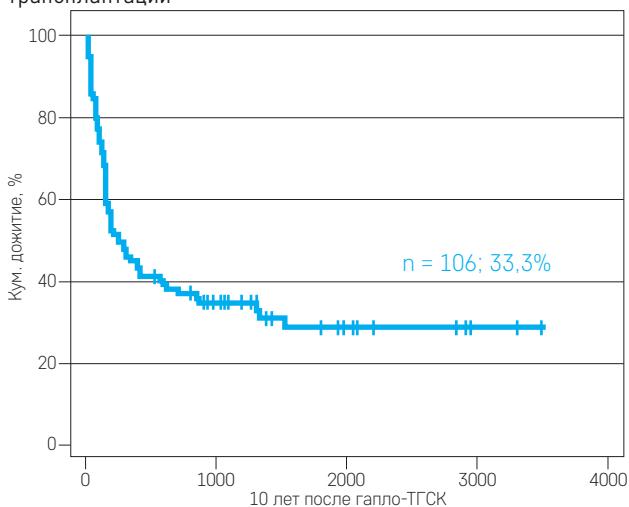


Рисунок 2

Десятилетняя общая выживаемость детей и подростков после гапло-ТГСК в 1-й и 2-й ремиссиях ($p = 0,01$)

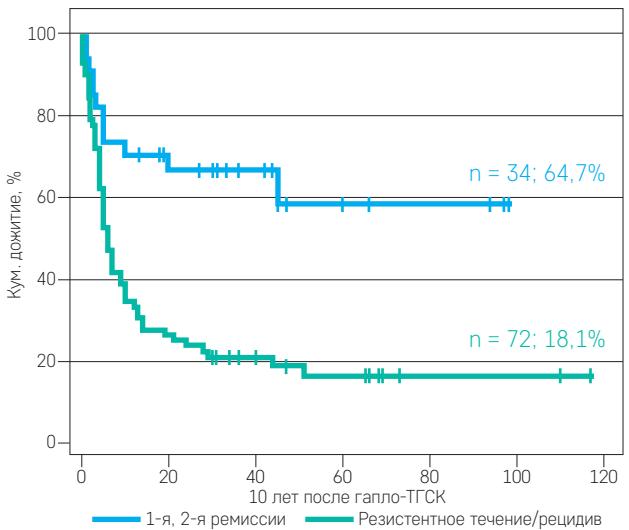
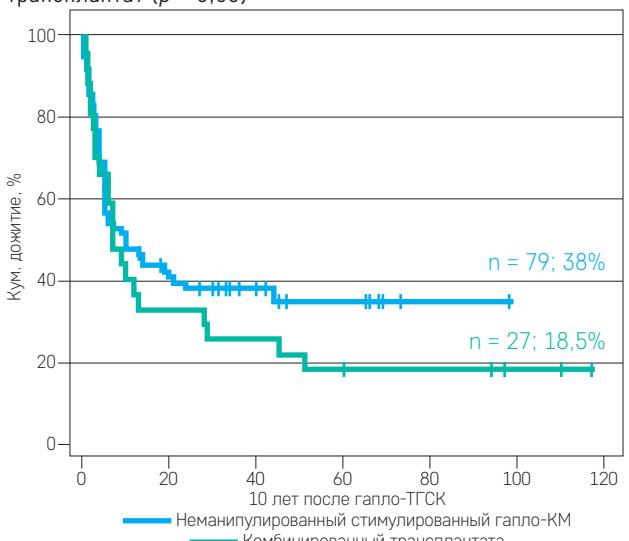


Рисунок 3

Десятилетняя общая выживаемость после гапло-ТГСК детей и подростков, получивших Г-КСФ-стимулированный неманипулированный костный мозг и комбинированный трансплантат ($p = 0,03$)



рецидива ОЛ. Медиана восстановления гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) – +19-й день (от +10 до +34 дня); лейкоцитов ($> 1,0 \times 10^9/\text{л}$) – +17-й день (от +10 до +34 дня); тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) – +17-й день (от +10 до +41 дня); медиана восстановления лимфоцитов ($> 30 \times 10^9/\text{л}$) – +29-й день (от +14 до +50 дня). После гапло-ТГСК полный донорский химеризм к +30-му дню определялся у 67 (83,8%) пациентов; к +60-му дню – у 13 (16,2%).

Выживаемость пациентов. В общей группе 10-летняя ОВ после гапло-ТГСК составила 33,3% (рис. 1). При этом 10-летняя ОВ пациентов, получивших гапло-ТГСК в 1-й и 2-й ремиссиях, – 64,7%, а в группе трансплантированных вне ремиссии – 18,1% ($p = 0,01$) (рис. 2); у пациентов, получивших Г-КСФ праймированный неманипулированный КМ и комбинированный трансплантат, – 38 и 18,5% соответственно ($p = 0,03$) (рис. 3). Вариант ОЛ не повлиял на 10-летнюю ОВ: при ОЛП – 36,5%; при ОМЛ – 27,9%. Пациенты с ОЛП, трансплантированные в 1-й и 2-й ремиссиях, показали ОВ, сравнимую с реципиентами, страдавшими ОМЛ и трансплантированными в том же статусе болезни, – 68,2 и 58,3% соответственно.

По результатам нашего исследования не удалось установить достоверного влияния скорости восстановления лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов на 10-летнюю ОВ. Сравнительные показатели ОВ представлены в таблице 2. В исследуемых группах 10-летняя ОВ статистически достоверно не отличалась в зависимости от интенсивности режима кондиционирования. Это объясняется малочисленностью групп и невозможностью перенесения полнодозовых режимов кондиционирования больными в резистентном течении ОЛ.

Таблица 2
Сравнительные показатели 10-летней общей выживаемости в зависимости от восстановления гранулоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов

Фактор	Значение %	p
Общая выживаемость в группе	33,3	
Гранулоциты ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	+21 день	33%
	> +21 день	39,5%
Тромбоциты ($> 20 \times 10^9/\text{л}$)	+20 день	43,9%
	> +20 день	35,7%
Лимфоциты ($> 30 \times 10^9/\text{л}$)	+30 день	39%
	> +30 день	40%

Таким образом, ОВ пациентов, получивших МАК, составила 36,2%, а в группе РИК – 30,5%. При более детальном анализе и разделении групп на подгруппы результаты ОВ были следующими: МАК – 28,6%;

МАК + ПТЦф – 40%; РИК – 16,7%; РИК+ПТЦф – 38,1% ($p > 0,05$).

Осложнения. Одним из основных осложнений, развившихся в ранний период после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, была РТПХ. Из 80 пациентов, достигших приживления, оРТПХ II⁰ наблюдалась у 21 (26,3%) человека; тяжелые степени оРТПХ III⁰–IV⁰ диагностированы в 15 (18,6%) случаях.

Из 106 пациентов у 51 (48,1%) было зарегистрировано развитие рецидива ОЛ с медианой наступления на +91-й день после гапло-ТГСК (от +17 до +1101 дня). Частота развития рецидивов после гапло-ТГСК, выполненной в 1-й и 2-й ремиссиях, – 23,5% с медианой наступления на +88-й день (от +30 до +301 дня); чаще возврат заболевания наблюдался у реципиентов, получивших алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в резистентном течении болезни или рецидиве – 56,9%, медиана наступления – +81-й день.

Трансплантационная летальность в группе составила 23,85%: смерть от инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде зарегистрирована у 14 (13,2%) больных; оРТПХ, приведшая к гибели больного, – 7 (8,75%) случаев; токсические осложнения – 2 (1,9%). В анализируемой группе основной причиной смерти детей и подростков после гапло-ТГСК в случае приживления трансплантата были рецидивы – у 39 (48,8%) реципиентов. В группе больных, трансплантированных в 1-й и 2-й ремиссиях заболевания, посттрансплантационный рецидив привел к летальному исходу в 6 (17,6%) случаях. У пациентов, получивших трансплантацию в резистентном течении болезни или рецидиве, при достижении приживления гапло-трансплантата возврат ОЛ, приведшего к летальному исходу, зарегистрирован в 33 (45,8%) случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гапло-ТГСК зарекомендовала себя как эффективный метод лечения больных высокой группы риска, нуждающихся в проведении алло-ТГСК в кратчайшие сроки [19]. Особенно актуальна алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в условиях отсутствия совместного родственного и неродственного доноров. Бесспорные преимущества гаплоидентичного донора: скорость получения ГСК, возможность дополнительной заготовки трансплантата в нужное время, отсутствие экономических затрат. Однако сохраняются опасения, связанные с развитием посттрансплантационных осложнений, – оРТПХ и инфекций, которые зависят от выраженности иммуносупрессии и длительности иммунного восстановления после гапло-ТГСК. Выраженность реакции «трансплантат против лейкоза» при алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и стойкость эффекта продолжают исследо-

довать многие авторы [20]. Вероятно, применение РИК как платформы для иммуноадаптивной терапии в посттрансплантационном периоде – один из способов усилить выраженность реакции «трансплантат против лейкоза», не увеличивая трансплантационную летальность.

Обнадеживающие результаты публикует исследовательская группа *The John Hopkins and Fred Hutchinson Cancer Research Center*: у пациентов с ОЛ, отнесенными к высокой группе риска, получившими гапло-ТГСК с РИК и посттрансплантационным введением ЦФ в +3 и +4 дни, приживление зарегистрировано в 87% случаев; ОВ – 41%; клинически значимую оРТПХ II–IV степени регистрировали не более чем у 27%, хрРТПХ – у 15%. Однако сохраняется высокая частота посттрансплантационных рецидивов – 55% при относительно низкой трансплантационной летальности – 18% [20–23].

По результатам проведенного нами исследования в группе больных достигнуто приживление гапло-трансплантата в 80% случаев с достижением полного донорского химеризма к +30 дню у 67 (83,8%) пациентов, к 60-му дню – у 13 (16,2%); ОВ с максимальным сроком наблюдения в 10 лет во всей группе составила 33,3%. Сравнивая частоту развития клинически значимых степеней оРТПХ в нашем исследовании и описанных в литературе, можно говорить о сопоставимости результатов. Частота развития оРТПХ II⁰ – 26,3%, оРТПХ III⁰–IV⁰ – 18,6%, что не превышает описанную в литературе [20]. Обнадеживающие результаты 10-летней ОВ получены нами в группе больных, которым выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в 1-й и 2-й ремиссиях, – 64,7%. Принимая во внимание результаты работ, опубликованных группой авторов во главе Ciurea, по иммунному восстановлению после гапло-ТГСК неманипулированного трансплантата с ПТЦф, где описано 20-кратное увеличение CD4+ и CD8+ Т-клеток к Д+30 и связанное с этим снижение до 1,5 раза вирусных инфекционных осложнений (цитомегаловирус, вирус простого герпеса), можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие серьезных инфекционных осложнений до +100-го дня, приводящих к летальному исходу, вероятно, связано с более быстрой Т-клеточной реконституцией (хотя анализ восстановления Т-клеточного звена не входил в наше исследование).

Основной проблемой в анализируемой группе пациентов остаются посттрансплантационные рецидивы (48,1%). Столь высокий их процент можно объяснить статусом заболевания на момент гапло-ТГСК. Большинство пациентов – 72 (67,9%) – были трансплантированы вне ремиссии. По результатам итальянских исследователей, частота рецидивов у таких больных достигала 50% [7, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллогенная ТГСК неманипулированного праймированного костного мозга от гаплоидентичного донора – эффективный метод достижения ремиссии заболевания у детей и подростков высокой группы риска. На сегодняшний день можно оспаривать преимущества сепарационных методик проведения гапло-ТГСК у детей и подростков. Включение в режим профилактики оРТПХ посттрансплантационного циклофосфана – доступный и эффективный метод, повышающий результативность алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. Основной фактор, влияющий на ОВ больных после гапло-ТГСК, – статус на момент трансплантации. Оптимальное время для проведения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора у детей и подростков высокой группы риска – 1-я или 2-я ремиссия вне зависимости от типа лейкоза. С целью улучшения результатов гапло-ТГСК в России необходимо создание кооперативных многоцентровых исследований в этой области.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

- О.В. Паина <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
- П.В. Кожокарь <http://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
- А.С. Боровкова <http://orcid.org/0000-0002-0205-5529>
- А.С. Фролова <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>
- Т.А. Быкова <http://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
- Ж.З. Рахманова <http://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
- М.А. Галас <http://orcid.org/0000-0003-3996-7545>
- Е.В. Семенова <http://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
- С.Н. Бондаренко <http://orcid.org/0000-0002-2446-8092>
- Т.Л. Гиндинина <http://orcid.org/0000-0002-1302-3311>
- А.Л. Алянский <http://orcid.org/0000-0001-9676-1274>
- И.М. Бархатов <http://orcid.org/0000-0002-8000-3652>
- Л.С. Зубаровская <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
- Б.В. Афанасьев <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Lucchini G., Labopin M., Beohou E., Dalissier A., Dalle J.H., Cornish J., Zecca M., et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23 (3): 467–74.

2. Bashey A., Solomon S.R. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49: 999–1008.
3. Алянский А.Л., Кучер М.А., Макаренко О.А., Головачева А.А., Кузмич Е.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А. и др. Актуальные вопросы поиска неродственного донора костного мозга в Российской Федерации. *Трансфузиология* 2016; 3: 21–8.
4. Santoro N., Ruggeri A., Labopin M., Bacigalupo A., Ciceri F., Gulbas Z., Hung H., et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2017; 10 (1): 113–24.
5. Семенова Е.В., Станчева Н.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Вавилов В.Н., Морозова Е.В., Бондаренко С.Н. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза. *Онкогематология* 2011; 4: 25–32.
6. Bitan M., He W., Zhang M.-J., Abdel-Azim H., Ayas M.F., Bielorai B., Carpenter P.A., et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* 2014; 123 (10): 1615–20.
7. Solomon S.R., Sizemore C.A., Sancarre M., et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematological malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 :1859–66.
8. Anasetti C., Beatty P.G., Storb R., Martin P.J., Mori M., Sanders J.E., et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990; 29: 79–91.
9. Beatty P.G., Clift R.A., Mickelson E.M., Nisperos B.B., Flounoy N., Martin P.J., et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985; 313: 765–71.
10. Powles R.L., Morgenstern G.R., Kay H.E., McElwain T.J., Clink H.M., Dady P.J., et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet* 1983; 1: 612–5.
11. Szydlo R., Goldman J.M., Klein J.P., Gale R.P., Ash R.C., Bach F.H., et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1767–77.
12. Aversa F., Terenzi A., Tabilio A., Falzetti F., Carotti A., Ballanti S., et al. Full haplotype mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3447–54.
13. Huang X.J., Liu D.H., Liu K.Y., Xu L.P., Chen H., Han W., Chen Y.H., Zhang X.H., Lu D.P. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 257–65.
14. Berenbaum M.C., Brown I.N. Prolongation of Homograft Survival in Mice with Single Doses of Cyclophosphamide. *Nature* 1963; 200: 84.
15. Kekre N., Antin J.H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014; 123 (3): 334–43.
16. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., Slesarchuk O.A., et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (6): 1037–42.
17. Масchan М.А. Деплекция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (3): 34–8.
18. Zecca M., Strocchio L., Pagliara D., Comoli P., Bertaina A., Giorgiani G., Perotti C., et al. HLA-haploidentical T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (4): 571–6.
19. Wang Z., Zheng X., Yan H., Li D., Wang H. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49: 1481–5.
20. Huang X.-J. Current status of haploidentical stem cell transplantation for leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2008; 1: 27–36.
21. Wang Y., Chang Y.-J., Xu L.-P., Liu K.-Y., Liu D.-H., Zhang X.-H., Chen H., et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014; 124: 843–50.
22. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J., Chen A.R., Leffell M.S., Zahurak M., et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 641–50.
23. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M., Bayraktar U.D., Jiang Y., Bassett R., Wang S.A., et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2012; 18: 1835–44.